

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791109

研究課題名（和文） 近赤外線分光鏡を用いた広汎性発達障害の診断法の開発

研究課題名（英文） Development of the diagnostic procedure of the pervasive developmental disorder using the near-infrared spectroscopy

研究代表者

桑原 斉 (KUWABARA HITOSHI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50456117

研究成果の概要（和文）：42名のPDD患者と年齢をマッチさせた健常対照群42名、統合失調症群42名とを52チャンネルのNIRS機器（ETG4000）を用いて比較した。認知賦活課題には語流暢性課題を用い、課題中の酸素化ヘモグロビン濃度の変化量の平均値を解析の対象とした。52チャンネルの測定値それぞれについて、3群間の一元配置分散分析を行った。結果Ch1、Ch29では健常対照群よりもPDD群と統合失調症群で有意に賦活が小さかった。Ch14、Ch25、Ch36、Ch46では健常対照群とPDD群で、統合失調症群よりも有意に賦活が大きかった。Ch28では健常対照群よりも統合失調症群で有意に賦活が小さかった。

研究成果の概要（英文）：We compared 42 healthy control group and schizophrenia group which matched age, with 42 patients with PDD using the 52 channels NIRS instrument (ETG4000). We used a word fluency task for a cognitive activation, and analyzed mean change of the oxy-hemoglobin concentration during the task. About each measurement of 52 channels, we conducted the one-way analysis of variance between three groups. Activation was significantly smaller in PDD group and schizophrenia group than the healthy control group in Ch1 and Ch29. Activation was significantly larger than schizophrenia group in the healthy control group and PDD group in Ch14, Ch25, Ch36, and Ch46. Activation was significantly smaller in schizophrenia group than the healthy control group in Ch28.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、精神神経科学

キーワード：精神生理学・広汎性発達障害

1. 研究開始当初の背景

広汎性発達障害 (pervasive developmental disorder; PDD) とは、社会的相互交渉の質的障害、コミュニケーションの質的障害及び、

興味・行動の限定された様式の3つの行動特徴を有する精神疾患であり、自閉症、アスペルガー症候群などが含まれる。PDDに生物学的な基盤があることは強く支持されてい

るが、他の多くの精神疾患同様、現時点では PDD の本態は不明である。

神経心理学的研究あるいは臨床所見から PDD では脳機能に異常があると推察されているものの、生物学的な指標を用いた臨床検査によって疾患診断をすることが、現在のところは不可能である。そのため本人及び家族への面接が疾患診断の主たる手法になっており、十分な客観性が確保されているとは言いがたく、時に統合失調症や注意欠陥/多動性障害との鑑別診断が問題になる。

近年では脳機能画像研究の進歩により、前頭葉の異常など PDD の脳機能異常についての研究報告が増加している (Luna et al, *Neurology*, 2002; Ring et al, *Brain*, 1999)。しかし、多くの研究は 10 名~20 名程度の PDD と健常対象者を群間比較しその差異を検討したものであり、実際の患者個々のデータを対象に疾患診断の可能性を検討した研究はない (桑原ら、*脳と精神の医学*, 2006)。

近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy; NIRS) は近年開発された、脳機能画像検査法である。NIRS は脳血液量の変化をおおまかにはあるが安全でしかも手軽に測定することを通じて、高次脳機能を簡便に検査できる装置であると考えられている。NIRS は統合失調症、うつ病をはじめとした多くの精神疾患を対象に臨床研究が実施されており、「光トポグラフィー検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」は先進医療として認可され臨床応用が開始されている。

申請者らは 24 チャンネル NIRS を用いた先行研究で、世界で初めて NIRS を PDD に適用し、PDD では健常者よりも前頭葉の賦活が小さく、前頭葉の賦活がコミュニケーションの障害と負の相関をすることを明らかにし (Kuwabara et al, *Behav Brain Res*, 2006)、また 2 チャンネル NIRS を用いた研究では、PDD では前頭葉の成熟プロセスが異なること、PDD の健常同胞にも前頭葉の機能低下が認められることを見出した (Kawakubo et al, *PLoS One*, 2009)。これらの研究の結果、NIRS を PDD に適用することで疾患診断のための臨床検査法を開発できる可能性が示された。しかし、対象となった被験者は 10 数名であり、その解析は群間比較にとどまっている。

2. 研究の目的

本研究の研究目的は、52 チャンネル NIRS を多数例の PDD に適用することによって、PDD の疾患診断を行うことを可能にすることである。NIRS の非侵襲性及び、手軽さを利して多数例の PDD と健常対照者を被験者とする。これらの測定データを解析することで PDD の前頭葉で異常が認められる部位を

明らかにし、疾患診断の可能性を検討する。

更に、PDD との鑑別診断が臨床重要であり、PDD と同様に前頭葉の異常が示唆されている統合失調症、(桑原、最新精神医学、2008; 桑原ら) の NIRS データについても、PDD と識別できるかどうか検討し、データを直接比較することで病態の差異についても評価する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象 (表 1)

42 名の成人 PDD 患者 (平均年齢 32.5 歳、男性 24 名、女性 18 名) と年齢、性別、が一致した成人健常者 42 名 (平均年齢 32.5 歳、男性 28 名、女性 14 名)、統合失調症患者 42 名 (平均年齢 35.5 歳、男性 22 名、女性 20 名)、を対象とした。17 名の PDD 患者、42 名の統合失調症患者が検査時に向精神薬の内服を行っていた。PDD 患者、統合失調症患者、は、東京大学医学部附属病院に通院中の患者から募集した。健常者は東京大学医学部附属病院の職員、あるいはその家族、知人から募集した。

PDD、統合失調症の診断は訓練を受けた児童精神科医によって Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) を用いて行った。PDD の IQ は Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R) を用いて評価し、統合失調症患者、健常者の IQ は JART25 を用いて評価した。被験者の研究参加の意志については、東京大学医学部の研究倫理審査委員会によって承認された方法に従って、十分な説明をして対象者全員から書面での同意を得た。

表. 1 研究対象者

	健常者	PDD	統合失調症	P値
n	42	42	42	
年齢	33.0	32.5	35.5	0.118
性別(男/女)	24/18	28/14	22/20	0.400
IQ	108.5	108.3	102.1	0.015
課題成績	15.5	15.8	13.8	0.145
薬物(+/-)	0/42	17/25	42/0	0.000

(2) 認知課題

ヘモグロビン濃度の変化を、先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」と同様に、sutoら (2004) の方法に基づいた語流暢性課題 (letter fluency test: LFT) の遂行中に測定した。被験者は、

目を開けて椅子に座り NIRS 測定を受ける。NIRS 測定は課題前 30 秒と 60 秒の語流暢性課題と課題後 60 秒、合計 150 秒で構成した。課題前後の期間には、被験者に「あ、い、う、え、お」と繰り返し発語するように教示する。賦活課題中には「あ」、「か」、「さ」で始まる単語を出来るだけたくさん言ってください」と教示した（提示する文字は被験者によって異なる）。60 秒の賦活課題の途中で沈黙が生じないように、3 つの音節をそれぞれ 20 秒ごとに提示した。賦活課題中に正しく発語された単語の数を課題成績とした。

(3) NIRS 測定・解析

酸素化ヘモグロビン ([oxyHb])、還元型ヘモグロビン ([deoxyHb]) の変化量を、52 チャンネル NIRS 機器 (ETG-4000、Hitachi Medical Corporation) を用いて測定した。[oxyHb] と [deoxyHb] の変化量は、これら 2 つのヘモグロビン種の、吸光度の違いを用いて Modified Beer-Lambert law に基づいて算出した。被験者の前頭部に端子が、脳波電極の配置時に用いる 10-20 電極配置法の Fp1、Fp2 の位置が一番下の行になるように格子状に配置した。入射端子と検出端子の間の距離は 3cm とし、前頭葉領域から側頭葉領域の一部を測定した。結果、NIRS 機器は頭蓋から深さ 2-3cm の前頭前野皮質表面のヘモグロビン濃度の変化を測定したことになる。近赤外線吸光度は 0.1 秒の時間解像度で測定した。

52 チャンネルの測定値それぞれについて、3 群間の一元配置分散分析を行った。多重比較の補正は Benjamini & Hochberg 法 (BH 法) により行った。

4. 研究成果

IQ の平均値は、健常群が 108.5、PDD 群が 108.3、統合失調症群が 102.1 で、3 群間の有意差を認めた。認知課題 (LFT) の課題成績の平均は健常群が 15.5、PDD 群が 15.8、統合失調症群が 13.8 であり、3 群間で有意差を認めなかった。

Ch1、Ch14、Ch25、Ch28、Ch29、Ch36、Ch46 で 3 群間の間に有意な差が見出された。Post-hoc 解析 (tukey 法) の結果、Ch1、Ch29 では健常対照群よりも PDD 群と統合失調症群で有意に賦活が小さかった。Ch14、Ch25、Ch36、Ch46 では健常対照群と PDD 群で、統合失調症群よりも有意に賦活が大きかった。Ch28 では健常対照群よりも統合失調症群で有意に賦活が小さかった (図 1)。

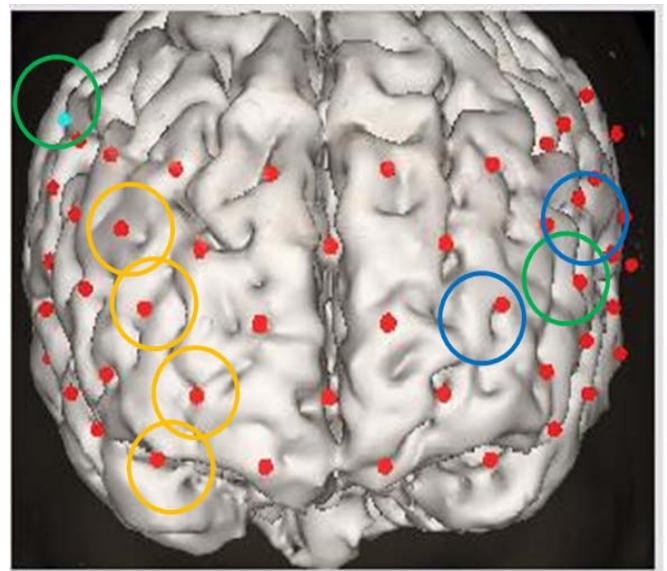
PDD 群と統合失調症群で有意な差を認めた Ch14、Ch25、Ch36、Ch46 の測定値を独立変数として、PDD 群と統合失調症群に関して判別分析を行ったところ、68.1% のケースを判別できた。

Ch14、Ch25、Ch36、Ch46 は右前頭前野

(BA9/BA10) であり、統合失調症では異常が認められるが、PDD 群では異常が認められないことが示唆された。また、この部位の脳機能の差異を用いて PDD 群と統合失調症群を判別できる可能性が示唆された。

今後は PDD の症例数を増やし、より精度の高い判別方法を検討する必要がある。近赤外線スペクトロスコピーの測定値に向精神薬内服の影響は否定できないが、PDD については病院で対象患者を募集しているため、向精神薬を内服している症例が多数含まれてしまう。今後は、初診時にシステムティックに研究参加が出来るシステムを構築するなどの工夫により、向精神薬の内服歴のない患者を優先的に測定することを検討している。

図. 1 3 群比較で差異が認められた部位



- PDD > 統合失調症; 健常者 > 統合失調症
- 健常者 > 統合失調症; 健常者 > PDD
- 健常者 > 統合失調症

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K, Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults, PLoS One, 査読有, 6, 2011, e25944

[学会発表] (計 1 件)

桑原 斉, 自閉症スペクトラム障害家系の全エクソン解析, 第 52 回日本児童青年期精神医学会, 2011 年 11 月 11 日, 徳島県徳島市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑原 斉 (Kuwabara Hitoshi)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 50456117